



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:

HR P20211073 T1



HR P20211073 T1

(12) **PRIJEVOD PATENTNIH ZAHTEJEVA
EUROPSKOG PATENTA**

(51) MKP:

C07K 16/28 (2006.01)

(46) Datum objave prijevoda patentnih zahtjeva: 01.10.2021.

(21) Broj predmeta: P20211073T

(22) Datum podnošenja zahtjeva u HR: 06.07.2021.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP2016068285
Datum podnošenja međunarodne prijave: 01.08.2016.

(96) Broj europske prijave patenta: EP 16756950.8
Datum podnošenja europske prijave patenta: 01.08.2016.

(87) Broj međunarodne objave: WO 2017021349
Datum međunarodne objave: 09.02.2017.

(97) Broj objave europske prijave patenta: EP 3328889 A1
Datum objave europske prijave patenta: 06.06.2018.

(97) Broj objave europskog patenta: EP 3328889 B1
Datum objave europskog patenta: 23.06.2021.

(31) Broj prve prijave: 201562199930 P (32) Datum podnošenja prve prijave: 31.07.2015. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US
201662290896 P 03.02.2016. US

(73) Nositelj patenta:

Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2, 81477 München, DE

(72) Izumitelji:

Tobias Raum, c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, DE

Peter Kufer, c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, DE

Jochen Pendzialek, c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, DE

Claudia Bluemel, c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, DE

Christoph Dahlhoff, c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, DE

Patrick Hoffmann, c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, DE

Ralf Lutterbuese, c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, DE

Elisabeth Nahrwold, c/o Amgen Research (Munich) GmbH, Staffelseestrasse 2, 81477 Munich, DE

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., 10000 Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

KONSTRUKTI BISPECIFIČNIH PROTUTIJELA KOJI VEŽU DLL3 I CD3

HR P20211073 T1

PATENTNI ZAHTEJEVI

1. Konstrukat bispecifičnog protutijela koji sadrži prvu vezujuću domenu koja se veže na ljudski DLL3 na površini ciljne stanice i drugu vezujuću domenu koja se veže na ljudski CD3 na površini T stanice i makaki CD3, pri čemu se prva vezujuća domena veže na epitop DLL3 koji se nalazi unutar regije kako je prikazana u SEQ ID NO: 260, pri čemu se prva vezujuća domena veže na epitop DLL3 koji se nalazi unutar regije kako je prikazana u SEQ ID NO: 258, pri čemu prva vezujuća domena sadrži VH regiju koja sadrži CDR-H1, CDR-H2 i CDR-H3 i VL regiju koja sadrži CDR-L1, CDR-L2 i CDR-L3 odabrane iz skupine koja sadrži:
 - a) CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 31, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 32, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 33, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 34, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 35 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 36;
 - b) CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 41, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 42, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 43, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 44, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 45 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 46;
 - c) CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 51, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 52, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 53, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 54, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 55 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 56;
 - d) CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 61, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 62, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 63, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 64, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 65 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 66;
 - e) CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 71, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 72, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 73, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 74, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 75 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 76;
 - f) CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 81, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 82, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 83, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 84, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 85 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 86;
 - g) CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 91, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 92, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 93, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 94, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 95 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 96;
 - h) CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 101, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 102, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 103, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 104, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 105 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 106; i
 - i) CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 111, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 112, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 113, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 114, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 115 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 116.
2. Konstrukat protutijela prema patentnom zahtjevu 1, naznačen time što se prva vezujuća domena nadalje veže na makaki DLL3, poželjno na *Macaca fascicularis* DLL3.
3. Konstrukat protutijela prema patentnom zahtjevu 1 ili 2, naznačen time što se druga vezujuća domena veže na ljudski CD3 ipsilon i na *Callithrix jacchus*, *Saguinus Oedipus* ili *Saimiri sciureus* CD3 ipsilon.
4. Konstrukat protutijela prema bilo kojem od prethodnih patentnih zahtjeva, naznačen time što je konstrukat protutijela u formatu odabranom iz skupine koja sadrži (scFv)₂, scFv-jednostrukom domenu mAb, diatijela i oligomere prethodnih formata.
5. Konstrukat protutijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 4, naznačen time što prva vezujuća domena sadrži
 - a) VH regiju odabranu iz skupine koja sadrži one prikazane u SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 47, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 97, SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 435 i SEQ ID NO: 529; i/ili
 - b) VL regiju odabranu iz skupine koja sadrži one prikazane u SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 98, SEQ ID NO: 108, SEQ ID NO: 118, SEQ ID NO: 436 i SEQ ID NO: 530.
6. Konstrukat protutijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 5, naznačen time što prva vezujuća domena sadrži
 - a) VH regiju i VL regiju odabrane iz skupine koja sadrži parove VH regije i VL regije kako su prikazani u SEQ ID NOs: 37+38; SEQ ID NOs: 47+48; SEQ ID NOs: 57+58; SEQ ID NOs: 67+68; SEQ ID NOs: 77+78; SEQ ID NOs: 87+88; SEQ ID NOs: 97+98; SEQ ID NOs: 107+108; SEQ ID NOs: 117+118; SEQ ID NOs: 435+436; i SEQ ID NOs: 529+530, i/ili
 - b) polipeptid odabran iz skupine koja sadrži one prikazane u SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 79, SEQ ID NO: 89, SEQ ID NO: 99, SEQ ID NO: 109, SEQ ID NO: 119, SEQ ID NO: 437 i SEQ ID NO: 531.
7. Konstrukat protutijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 6, naznačen time što sadrži polipeptid odabran iz skupine koja sadrži one prikazane u SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 50, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 90, SEQ ID NO: 100, SEQ ID NO: 110, SEQ ID NO: 120, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 212, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 214, SEQ ID NO: 215, SEQ ID NO: 216, SEQ ID NO: 217, SEQ ID NO: 438 i SEQ ID NO: 532.

8. Konstrukt bispecifičnog protutijela koji sadrži prvu vezujuću domenu koja se veže na ljudski DLL3 na površini ciljane stanice i drugu vezujuću domenu koja se veže na ljudski CD3 na površini T stanice i makaki CD3, pri čemu se prva vezujuća domena veže na epitop DLL3 koji se nalazi unutar regije kako je prikazana u SEQ ID NO: 260, pri čemu se prva vezujuća domena veže na epitop DLL3 koji se nalazi unutar regije kako je prikazana u SEQ ID NO: 259, pri čemu prva vezujuća domena sadrži VH regiju koja sadrži CDR-H1, CDR-H2 i CDR-H3 i VL regiju koja sadrži CDR-L1, CDR-L2 i CDR-L3 odabrane iz skupine koja sadrži:
- CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 121, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 122, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 123, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 124, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 125 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 126;
 - CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 131, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 132, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 133, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 134, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 135 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 136;
 - CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 141, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 142, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 143, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 144, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 145 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 146;
 - CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 151, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 152, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 153, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 154, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 155 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 156;
 - CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 161, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 162, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 163, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 164, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 165 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 166;
 - CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 131, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 439, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 133, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 134, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 135 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 136;
 - CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 131, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 440, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 133, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 134, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 135 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 136;
 - CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 131, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 132, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 133, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 441, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 135 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 136;
 - CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 131, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 132, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 133, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 442, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 135 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 136;
 - CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 131, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 132, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 133, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 443, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 135 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 136;
 - CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 131, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 132, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 133, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 444, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 135 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 136;
 - CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 131, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 439, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 133, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 441, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 135 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 136; i
 - CDR-H1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 131, CDR-H2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 440, CDR-H3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 133, CDR-L1 kako je prikazana u SEQ ID NO: 442, CDR-L2 kako je prikazana u SEQ ID NO: 135 i CDR-L3 kako je prikazana u SEQ ID NO: 136.
9. Konstrukt protutijela prema patentnom zahtjevu 8, naznačen time što se prva vezujuća domena nadalje veže na makaki DLL3, poželjno na *Macaca fascicularis* DLL3.
10. Konstrukt protutijela prema patentnom zahtjevu 8 ili 9, naznačen time što se druga vezujuća domena veže na ljudski CD3 ipsilon i na *Callithrix jacchus*, *Saguinus Oedipus* ili *Saimiri sciureus* CD3 ipsilon.
11. Konstrukt protutijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 8 do 10, naznačen time što je konstrukt protutijela u formatu odabranom iz skupine koja sadrži (scFv)₂, scFv- jednostruku domenu mAb, diatijela i oligomere prethodnih formata.
12. Konstrukt protutijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 8 do 11, naznačen time što prva vezujuća domena sadrži
- VH regiju odabranu iz skupine koja sadrži one prikazane u SEQ ID NO: 127, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 157, SEQ ID NO: 167, SEQ ID NO: 445, SEQ ID NO: 446, SEQ ID NO: 447, SEQ ID NO: 448, SEQ ID NO: 449, SEQ ID NO: 450, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 452, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 454, i SEQ ID NO: 455; i/ili
 - VL regiju odabranu iz skupine koja sadrži one prikazane u SEQ ID NO: 128, SEQ ID NO: 138, SEQ ID NO: 148, SEQ ID NO: 158, SEQ ID NO: 168, SEQ ID NO: 456, SEQ ID NO: 457, SEQ ID NO: 458, SEQ ID NO: 459, SEQ ID NO: 460, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 462, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 464, SEQ ID NO: 465, SEQ ID NO: 466, SEQ ID NO: 467, SEQ ID NO: 468, SEQ ID NO: 469, i SEQ ID NO: 470.

13. Konstrukat protutijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 8 do 12, naznačen time što prva vezujuća domena sadrži
- a) VH regiju i VL regiju odabrane iz skupine koja sadrži parove VH regije i VL regije kako je prikazano u SEQ ID NOs: 127+128; SEQ ID NOs: 137+138; SEQ ID NOs: 147+148; SEQ ID NOs: 157+158; SEQ ID NOs: 167+168; SEQ ID NOs 137+456; SEQ ID NOs 137+457; SEQ ID NOs 137+458; SEQ ID NOs 137+459; SEQ ID NOs 137+460; SEQ ID NOs 445+138; SEQ ID NOs 446+138; SEQ ID NOs 447+138; SEQ ID NOs 445+460; SEQ ID NOs 448+461; SEQ ID NOs 449+462; SEQ ID NOs 450+463; SEQ ID NOs 450+464; SEQ ID NOs 450+465; SEQ ID NOs 450+466; SEQ ID NOs 450+467; SEQ ID NOs 450+468; SEQ ID NOs 451+463; SEQ ID NOs 452+463; SEQ ID NOs 453+463; SEQ ID NOs 451+468; SEQ ID NOs 454+469; i SEQ ID NOs 455+470; i/ili
 - b) polipeptid odabran iz skupine koja sadrži one prikazane u SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 149, SEQ ID NO: 159, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 472, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 474, SEQ ID NO: 475, SEQ ID NO: 476, SEQ ID NO: 477, SEQ ID NO: 478, SEQ ID NO: 479, SEQ ID NO: 480, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 482, SEQ ID NO: 483, SEQ ID NO: 484, SEQ ID NO: 485, SEQ ID NO: 486, SEQ ID NO: 487, SEQ ID NO: 488, SEQ ID NO: 489, SEQ ID NO: 490, SEQ ID NO: 491, SEQ ID NO: 492, i SEQ ID NO: 493.
14. Konstrukat protutijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 8 do 13, naznačen time što sadrži polipeptid odabran iz skupine koja sadrži one prikazane u SEQ ID NO: 130, SEQ ID NO: 140, SEQ ID NO: 150, SEQ ID NO: 160, SEQ ID NO: 170; SEQ ID NO: 218, SEQ ID NO: 219, SEQ ID NO: 220, SEQ ID NO: 494, SEQ ID NO: 495, SEQ ID NO: 496, SEQ ID NO: 497, SEQ ID NO: 498, SEQ ID NO: 499, SEQ ID NO: 500, SEQ ID NO: 501, SEQ ID NO: 502, SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO: 504, SEQ ID NO: 505, SEQ ID NO: 506, SEQ ID NO: 507, SEQ ID NO: 508, SEQ ID NO: 509, SEQ ID NO: 510, SEQ ID NO: 511, SEQ ID NO: 512, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 514, SEQ ID NO: 515, i SEQ ID NO: 516.
15. Konstrukat protutijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1-7, naznačen time što sadrži ili obuhvaća polipeptid odabran iz skupine koja sadrži one prikazane u SEQ ID NO: 517, SEQ ID NO: 518, SEQ ID NO: 519, SEQ ID NO: 520, SEQ ID NO: 521, SEQ ID NO: 522, SEQ ID NO: 523, SEQ ID NO: 524.
16. Polinukleotid naznačen time što kodira konstrukat protutijela kako je definirano u bilo kojem od prethodnih zahtjeva.
17. Vektor naznačen time što sadrži polinukleotid kako je definiran u zahtjevu 16.
18. Stanica domaćina transformirana ili transficirana polinukleotidom kako je definiran u zahtjevu 16 ili vektorom kako je definiran u zahtjevu 17.
19. Postupak za proizvodnju konstrukta protutijela u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 15, naznačen time što obuhvaća uzgoj stanice domaćina kako je definirano u zahtjevu 18 pod uvjetima koji omogućavaju ekspresiju navedenog konstrukta protutijela i obnavljanje proizvedenog konstrukta protutijela iz kulture.
20. Farmaceutski pripravak, naznačen time što sadrži konstrukat protutijela prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 15, ili proizveden prema postupku iz zahtjeva 19.
21. Konstrukat protutijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 15, ili proizveden prema postupku iz zahtjeva 19, naznačen time što je za upotrebu u prevenciji, liječenju ili ublažavanju tumora ili kancerogene bolesti ili metastatske kancerogene bolesti.
22. Konstrukat protutijela za uporabu prema patentnom zahtjevu 21, naznačen time što je tumor ili karcinom odabran iz skupine koja sadrži rak pluća, poželjno SCLC, rak dojke, vrata maternice, debelog crijeva, kolorektalni, endometrija, glave i vrata, jetre, jajnika, gušterače, prostate, kože, želuca, testisa, štitnjače, nadbubrežne žlijezde, bubrega, mokraćnog mjehura, maternice, jednjaka, mokraćnog tumora i tumora ili karcinoma mozga, limfoma, karcinoma, te sarkoma, te metastatskog karcinoma izvedenog iz bilo čega od navedenog.
23. Komplet koji sadrži konstrukat protutijela prema bilo kojem od patentnih zahtjeva 1 do 15, konstrukat protutijela proizveden prema postupku iz zahtjeva 19, polinukleotid kako je definiran u patentnom zahtjevu 16, vektor kako je definiran u patentnom zahtjevu 17, i/ili stanicu domaćina kako je definirano u patentnom zahtjevu 18.